

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| 1) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 47/36 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/48637 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00) | | |
|--|--|---|--|--|
| 21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP 22) Internationales Anmeldedatum: 18. Februar 2000 (| (81) Bestimmungsstaaten: CN, HU, PL, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). | | | |
| 199 07 257.4 21. Februar 1999 (21.02.99) (1) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser UBRAUN MELSUNGEN AG [DE/DE]; Carl-Braut 1, D-43212 Melsungen (DE). (2) Erfinder; und (5) Erfinder/Anmelder (nur für US); MEIER, Be [DE/DE]; Clemensstrasse 4, D-64285 Darmsta JANKOWIAK-MEIER, Iris [DE/DE]; Clemenss D-64285 Darmstadt (DE). (4) Anwälte: WEBER, Thomas usw.; Deichmannhaus a Bahnhofsvorplatz 1, D-50667 Köln (DE). | US): In-Stras ernd, Indt (DEstrasse | H. (2). 4, | | |

- (54) Bezeichnung: SCHMERZFREIE UND GEWEBESCHONENDE INJEKTION VON ARZNEIMITTELN
- (57) Abstract

The invention relates to the use of colloidally active substances in compositions containing medicaments for administering medicaments by injection in a painless, tissue-conserving manner. The invention also relates to a kit comprising individual components in a separate form and to injectable aqueous solutions of medicaments.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von kolloidwirksamen Substanzen in arzneimittelhaltigen Zusammensetzungen zur schmerzfreien und gewebeschonenden Verabreichung von Arzneimitteln durch Injektion sowie ein Kit umfassend Einzelbestandteile in getrennter Form sowie injizierbare wässrige Arzneimittellösungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
|----|------------------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------|----|------------------------|
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| ΑZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | Republik Mazedonien | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | | Amerika |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | υz | Usbekistan |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CH | Schweiz | KG | Kírgisistan | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik | NZ | Neuseeland | zw | Zimbabwe |
| CM | Kamerun | | Korea | PL | Polen | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CZ | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| EE | Estland | LR | Liberia | SG | Singapur | | |

WO 00/48637 PCT/EP00/01357

Schmerzfreie und gewebeschonende Injektion von Arzneimitteln

10

15

20

25

30

Die Erfindung betrifft die Verwendung von kolloidosmotisch wirksamen Substanzen bei der Infusion oder Injektion von Arzneimitteln in Gefäße des menschlichen oder tierischen Körpers, ein Kit umfassend die Einzelbestandteile sowie injizierbare Arzneimittellösungen.

Die Injektion von Arzneimitteln in Blutgefäße des Körpers ist eine häufig angewendete Darreichungsform für Arzneistoffe. In der Regel wird eine bestimmte Menge des Arzneistoffs in einer wässrigen Lösung oder als Emulsion in eine unter der Haut verlaufende kleine Vene injiziert. Bei einer Vielzahl von Arzneistoffen treten jedoch unmittelbar nach der Injektion im Bereich des Gefäßes, in das der Arzneistoff injiziert wurde, Gewebsschäden und/oder Schmerzen auf. Als Ursache kommen zunächst die höheren Konzentrationen der schädigenden Arzneistoffe im Bereich der Injektionsstelle in Betracht. Darüber hinaus wird häufig die Injektion der Arzneistoffe mit einem hohen hydrostatischen Druck betrieben. Die Schäden werden dabei durch Kontakt des Gewebes der Gefäßwand und des umliegenden Bindegewebes mit den in höherer Konzentration schädigenden Arzneistoffen ausgelöst. Sehr häufig werden in wässrigen Lösungen vorliegende Arzneistoffe aus Stabilitätsgründen auf unphysiologische pH-Werte eingestellt. Nach Injektion wird durch Diffusion der Protonen oder Hydroxidionen (in Abhängigkeit von der Titrationsazidität der eingestellten Pufferlösungen) das Gewebe der Gefäßwand und des umliegenden Bindegewebes geschädigt. So ist beispielsweise bekannt, dass die versehentliche intra-arterielle Injektion des Narkosemittels Thiopental zu massiven Nekrosen im Verlauf des arteriellen Gefäßes bis hin zum Verlust der Extremität führen kann.

Nach dem bisherigen Stand der Technik wird diesen Schäden durch verschiedene Verfahren und Mittel entgegengewirkt. Am häufigsten versucht man Schäden durch Verdünnung der Injektionsarzneistoffe, entweder durch Einbringen in eine laufende Infusion, oder durch Mischen mit einer Infusionslösung vor der Infusion, zu verhindern. Allen Verdünnungsverfahren ist gemeinsam, dass eine verhältnismäßig kleine Menge des Arzneistoffes mit einem größeren Volumen einer Infusionslösung gemischt wird. Die Nachteile dieser Verdünnungsverfahren liegen in dem größeren Flüssigkeitsvolumen mit dem z. B. kreislaufkranke Patienten belastet werden sowie

der sich daraus ergebenden Zeit für die Applikation, die für viele Arzneimittelwirkstoffe zu lang ist. Häufig wird ein Bolus, d. h. die Injektion eines kleinen Volumens mit konzentriertem Arzneistoff in kurzer Zeit, d. h., in wenigen Minuten oder Sekunden gewünscht.

5

Durch Infusion in Gefäßkatheter, die in größeren Gefäßen liegen (z. B. Zentralvenenkatheter), können potentiell schädigende Arzneistoffe nach Injektion durch das Patientenblut verdünnt werden. Hierbei ist die Anlage eines zentralen Venenkatheters mit allen Risiken (Fehlpunktion, bakterielle Besiedelung des Katheters und komplizierende Bakterieämie) und Kosten Bedingung. Ein weiteres Verfahren besteht darin, Arzneistoffe nicht in wässrigen Lösungen, sondern als Emulsion mit Fetten zu infundieren. Jedoch kommt es auch hier nach Injektion der Arzneistoffe zu Schäden und Schmerzen infolge des Übertritts der Arzneistoffe in die Gefäßwand und das Bindegewebe.

15

20

10

Kolloidosmotisch wirksame Makromoleküle wie Hydroxyethylstärke, Dextrane und andere Polysaccharide oder Polypeptide wie Polygelatine oder Albumin wurden bislang als Bestandteil von Blut- und Plasmaersatzlösungen (Volumenersatzmittel, Plasmaexpander) eingesetzt. Sie dienen dabei als Ersatz der kolloidosmotischen Wirkung der körpereigenen Plasmaeiweißstoffe und werden deshalb in haemodynamisch relevanten Mengen, also mehrere Gramm pro Tag, infundiert. Das Infusionsvolumen dieser haemodynamisch wirksamen Lösungen liegt in einem Bereich von mehreren hundert Millilitern.

So beschreibt die US-A-5,434,191 ein künstliches Blut in Form einer wässrigen E-mulsion umfassend Wasser, einen Emulgator, ein synthetisches Phospholipid, eine perfluorierte Verbindung als Sauerstoffträger sowie eine Verbindung die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hydroxyethylstärke, Polyvinylpyrolidon, modifizierte Gelatine, Dextran oder ein ähnliche Substanz, welche für einen kolloidosmotischen Druck sorgt. Wegen der mit künstlichem Blut verbundenen Nierenkomplikationen hat sich dieses System als Blutersatz bislang jedoch noch nicht durchgesetzt.

EP-A-0650736 beschreibt die Verwendung von rekombinantem Humanserum-Albumin (rHSA) zur Erhöhung der Blutplasmamenge, zur Ergänzung des zirkulie-

renden Blutvolumens, zur Verbesserung der Hypoproteinemia und zur Erhaltung des kolloidosmotischen Druckes.

5

10

15

20

25

30

Wie bei Elektrolytlösungen, z. B. physiologischer Kochsalzlösungen, können und dürfen auch einige kolloidale Plasmaersatzlösungen als Trägerlösung für Medikamente verwendet werden. Hierzu wird ein Medikament der Infusionslösung während der Infusion zugespritzt und damit in mehreren hundert Millilitern der Lösung verdünnt (Rote Liste 1997, Editio Cantor Verlag, Nr. 52275, Haemaccel). Prinzipiell wird durch Infusion dieser Substanzen eine andauernde Steigerung des kolloidosmotischen Drucks im Blut bewirkt. Um diesen Effekt für einen hinreichend langen Zeitraum zu gewährleisten, weisen alle hemodynamisch wirksamen Plasmaersatzstoffe eine Halbwertszeit im Bereich bis zu einigen Stunden auf. Alle diese länger im Blut verweilenden kolloidosmotisch wirksamen Makromoleküle werden dabei zunächst von Zellen des retikuloendothelialen Systems aufgenommen und je nach Substanz gespeichert.

In besonderer Anwendung werden Kolloide zur Expansion des interstitiellen Raumes genutzt. So beschreibt die US-A-5,424,288 ein Verfahren zur Behandlung von Tumorkrebs in Lebewesen durch Verabreichung einer Suspension von makroaggregiertem Albumin in einem inerten Fluid in den Tumor, gefolgt von der Injektion von einem kolloidalen radioaktivem Agens.

V. Bocci beschreibt im Journal of Biological Response Modifiers (1985) 4/4 (340 - 352) ein Verfahren, um den interstitiellen Bindegewebsraum für subcutan oder intramuskulär applizierte Arzneistoffe zu vergrößern, die dann in die Lymphwege gelangen.

Die Aufgabe der Erfindung ist es, Arzneimittel in Gefäße des menschlichen und tierischen Körpers durch geeignete Maßnahmen so verabreichbar zu machen, dass Gefäßschädigungen, insbesondere lokale Gefäßschädigungen, des perivaskulären Bindegewebes stark reduziert werden und im Idealfall ganz unterbleiben und/oder dass die mit der Verabreichung verbundenen Schmerzen nur in verminderter Form auftreten und im Idealfall ganz unterbleiben. Durch geeignete Maßnahmen soll also diesen von der Arzneimittelkonzentration abhängigen Nebenwirkungen auf das Injektionsgefäß entgegengewirkt werden. Hierbei versteht man unter Injektionsgefäß

dasjenige Gefäß (Vene, Arterie, etc.), in welches die Arzneimittelzusammensetzung verabreicht wird und welches mit anderen Gefäßen in Verbindung steht. Ferner war es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine injizierbare wässrige Arzneimittellösung (Arzneimittel), insbesondere als Fertigarzneimittel oder als Kit zur Verfügung zu stellen.

5

10

15

25

30

Das der Erfindung zugrunde liegende Problem wurde gelöst durch die Verwendung von kolloidosomotisch wirksamen Substanzen zur Herstellung einer injizierbaren wässrigen Lösung wenigstens eines arzneilich wirksamen Bestandteils zu seiner schmerzfreien und/oder gewebeschonenden Einbringung in Gefäße des menschlichen und tierischen Körpers.

Oft sind die Gefäßschädigungen mit schmerzverursachenden Irritationen des perivaskulären Bindegewebes verbunden, so dass gemäß der Erfindung Gefäßschädigungen, insbesondere lokale Gefäßschädigungen, sowie schmerzverursachende Irritationen des perivaskulären Bindegewebes reduziert und im Idealfall ganz vermieden werden können.

Das erfindungsgemäße Prinzip beugt der Vaskulitis vor, d.h. einer entzündlichen Reaktion, die von der Wand der Gefäße, insbesondere der Blutgefäße des menschlichen und tierischen Körpers ihren Ausgang nimmt.

Gemäß der Erfindung wird die Diffusion des arzneilich wirksamen Bestandteils durch die Gefäßwände des Injektionsgefäßes und die damit verbundenen lokalen Gefäßschädigungen sowie die gegebenenfalls zusätzlich auftretenden schmerzverursachenden Irritationen des perivaskulären Bindegewebes deutlich vermindert, vorzugsweise ganz verhindert.

Erfindungsgemäß handelt es sich bei den kolloidosmotisch wirksamen Substanzen um natürliche oder synthetische Kolloide bildende Makromoleküle, welche in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 1333 Pa (10 mmHg), vorzugsweise > 3733 Pa (28 mmHg, entsprechend dem KOD von Plasma), aufweisen.

Die kolloidbildenden Makromoleküle sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, modifizierten Polysacchariden, Polypeptiden, modifizierten Polypeptiden und Eiweißen, wie etwa Albuminen.

Bei den Polysacchariden handelt es sich vorzugsweise um Cellulose, Stärke und Dextran, wobei als Polysaccharid Hydroxyethylstärke [Poly(O-Hydroxyethyl)stärke] bevorzugt ist. Gemäß der Erfindung kommen insbesondere solche Hydroxyethylstärken in Betracht, welche einen Substitutionsgrad (Degree of Substitution) DS < 0,4 aufweisen. Der Substitutionsgrad DS ist definiert als der Anteil der substituierten Anhydroglucose-Einheiten aller Anhydroglucose-Einheiten. Ihn kann man bestimmen aus der gemessenen Menge der unsubstituierten Glucose nach Hydrolyse einer Probe. Vorzugsweise beträgt der Substitutionsgrad DS wenigstens 0,10, besonders bevorzugt wenigstens 0,15.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Hydroxyethylstärken weisen vorzugsweise ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000, vorzugsweise von unter 70.000 und ganz besonders bevorzugt von unter 40.000 auf. Besonders bevorzugt besitzt die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS zwischen 0,1 und < 0,4 und ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000.

20

Ein weiteres Polysaccharid, welches erfindungsgemäß als kolloidosmotisch wirksame Substanz eingesetzt werden kann, ist Dextran, vorzugsweise mit einem mittleren Molekulargewicht von unter 40.000, besonders bevorzugt von unter 20.000 und ganz besonders bevorzugt von unter 15.000.

25

30

Die erfindungsgemäß als kolloidosmotisch wirksame Markomoleküle eingesetzten Polypeptide und modifizierten Polypeptide sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Gelatine, Oxypolygelatine, Gelatinesuccinat. Die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat besitzen vorzugsweise ein mittleres Molekulargewicht von kleiner als 40.000, vorzugsweise kleiner als 20.000. Die Eiweiße sind vorzugsweise Albumin, menschliches Albumin, Spaltprodukte des Albumins oder rekombinantes menschliches Serum-Albumin (rHSA).

Im Gegensatz zu Kolloiden, die als Plasmaexpander eingesetzt werden, ist gemäß der Erfindung eine anhaltende Wirkung auf den kolloidosmotischen Druck im Blut, bzw. ein längeres Verbleiben im Blut als zusätzliche pharmakologische Wirkung nicht erwünscht. Für den erfindungsgemäß beabsichtigten Effekt ist lediglich ein Verbleiben in der Strombahn des Injektionsgefäßes und ein kurzfristig wirkender kolloidosmotischer Effekt notwendig. Idealerweise werden die Substanzen schon bei der ersten Nierenpassage wieder aus dem Körper ausgeschieden. Es ist bekannt, dass die Serumhalbwertszeit der Hydroxyethylstärke in erster Linie von ihrem Substitutionsgrad DS abhängt. Das Molekulargewicht spielt hierbei eine eher untergeordnete Rolle. Für die Wasserlöslichkeit der Stärke ist jedoch eine Mindestmenge von Hydroxyethylgruppen notwendig. Eine niedrig substituierte Hydroxyethylstärke mit einem Substitutionsgrad unter 0,4, zum Beispiel mit einer mittleren Substitution von 0,3, wäre bei hinreichend großen Molekulargewichten im Infusionsgefäß befriedigend kolloidosmotisch wirksam, würde jedoch nach Infusion sehr schnell wieder aus dem Körper ausgeschieden (z. B. renal eliminiert). Diese Hydroxyethylstärke wäre als Plasmaexpander wegen der raschen Elimination wenig geeignet. Eine relevante Belastung des Retikuloendothelialen Systems bzw. eine kumulierende Organspeicherung würde auch nach wiederholter Injektion nicht stattfinden.

10

15

20

25

30

Bei den anderen oben genannten kolloidalen Plasmaexpandern besteht ein pharmakokinetischer Zusammenhang zwischen Molekulargewicht und Serumhalbwertszeit. Entsprechend ist bei Dextranen mit einem mittleren Molekulargewicht unter 40.000, vorzugsweise unter 20.000 eine entsprechend schnellere Elimination aus dem Körper zu beobachten. Auch bei Oxypolygelatine bzw. Gelatinesuccinat kann durch ein mittleres Molekulargewicht kleiner als 40.000, vorzugsweise kleiner als 20.000, besonders bevorzugt kleiner als 15.000, eine schnelle Elimination aus dem Körper bewirkt werden. Auch durch quantitativ größere Infusionen dieser Lösungen mit kleineren mittleren Molekulargewichten kann dauernd keine wesentliche Steigerung des kolloidosmotischen Drucks im Patientenblut ausgelöst werden.

Die Anwendung eines kolloidosmotisch wirksamen Prinzips bedeutet unabhängig von der Pharmakokinetik eine Injektion von geringen Mengen kolloidaler Makromoleküle. Ein Volumen von 10 ml einer beanspruchten Injektionslösung mit einer 10%igen Kolloidkonzentration beinhaltet 1g Kolloid. Wogegen das Zuspritzen von Arzneimitteln in kolloidale Plasmaersatzlösungen (Plasmaexpander) als Trägerlösungen eine Kolloidbelastung von 50g, eine signifikante Erhöhung des kolloidosmo-

tischen Drucks im Blut des Patienten und eine häufig unerwünschte Verdünnung bzw. zu langsame Verabreichung des Arzneistoffes nach sich zieht.

Der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz beträgt, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 2 bis 25 Gew.-%, vorzugsweise 3 bis 15 Gew.-%.

Die erfindungsgemäß zur Anwendung kommenden injizierbaren wässrigen Lösungen eines Arzneimittels weisen eine Osmolarität zwischen 250 und 400 mOsmol/I, vorzugsweise zwischen 300 und 350 mOsmol/I auf. Die Einstellung der Tonizität der zu injizierenden Lösung kann durch einen zusätzlichen Kationenanteil von 100 - 170 mmol/I, vorzugsweise 100 - 150 mmol/I, und einen Anionenanteil von 100 bis 140 mmol/I, vorzugsweise 100 - 150 mmol/I vorgenommen werden. Ein Anteil der Kationen- und/oder Anionenkonzentration kann durch ein natürliches oder synthetisches Polyol ersetzt sein. Zu diesem Zweck geeignete Polyole sind im Stand der Technik bekannt. Beispielhaft seien in diesem Zusammenhang Zucker wie Glucose und synthetische Polyole wie Sorbitol oder Xylitol genannt.

10

15

20

25

30

Der pH-Wert der zur Anwendung kommenden Lösung ist im wesentlichen bestimmt von den an die Stabilität des zu verabreichenden Arzneimittels in der wässrigen Lösung geknüpften Erfordernissen. Der pH-Wert kann zwischen 1,5 und 12, vorzugsweise zwischen 4,5 und 8, liegen. Die erfindungsgemäß verwendeten Lösungen sind partikelfrei und frei von emulsionsbildenden perfluorierten organischen Verbindungen. Bei den erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungen handelt es sich also weder um Emulsionen noch um Suspensionen. Die injizierbaren Zusammensetzungen können ferner in der Infusionstherapie übliche und physiologisch verträgliche Zusatzstoffe und Hilfsstoffe enthalten, wie beispielsweise Puffersysteme. Als Puffer kann der Lösung die Aminosäure Histidin, vorzugsweise in einer Dosierung von 50 - 150 mmol/l und Histidinhydrochlorid, vorzugsweise in einer Dosierung von 5 - 20 mmol/l zugesetzt werden.

Erfindungsgemäß können als arzneilich wirksamer Bestandteil Arzneimittel eingesetzt werden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Abmagerungsmittel/Appetitzügler, Acidosetherapeutika, Aminosäuren (z. B. Histidin) oder modi-

fizierte Aminosäuren, Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva (Nootropika), Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika (Antifibrinolytika u. andere Hämostatika), Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel (intern), Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Balneotherapeutika und Mittel zur Wärmetherapie, Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika, Cholagoga und Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (intern), Dermatika (intern), Diätetika/Ernährungstherapeutika, Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel (Proktologika), Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Immuntherapeutika und Zytokine, Infusions- und Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen, Kardiaka, Karies-, Parodontosemittel und andere Dentalpräparate, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Muskelrelaxantia. Narkosemittel, Nebenschildddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren/Oste-oporosemittel, Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel, Neurotransmitter (z. B. Dopamin) oder modifizierte Neurotransmitter, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka, Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sera, Immunglobuline und Impfstoffe, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika und Metastasenhemmer. Der Arzneimittelwirkstoff kann in der injizierbaren Lösung in einem Anteil von 0,5 von 25 Gew.-% vorzugsweise von 2 bis 15 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 10 Gew.-% enthalten sein, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren Lösung.

10

15

20

25

30

Die erfindungsgemäß verwendeten wässrigen Arzneimittellösungen können durch die verwendeten Kolloide im Hinblick auf ihre Wasserlöslichkeit, Stabilität, Fließeigenschaften und Viskosität günstig beeinflusst werden. Desgleichen sind vorteilhafte

Veränderungen hinsichtlich der elektrischen Leitfähigkeit, der Filtrationseigenschaften, der Temperaturleitfähigkeit, der akustischen Resonanz, der Chemolumineszenz sowie Phagocytierbarkeit durch entsprechende Auswahl der kolloidosmotisch wirksamen Substanz möglich.

5

10

15

Die Erfindung betrifft ferner einen Kit umfassend die erfindungsgemäß verwendeten Zusammensetzungsbestandteile in getrennter Form. Im einzelnen umfasst das Kit die kolloidosmotisch wirksame Substanz in wässriger Lösung sowie getrennt davon den Arzneiwirkstoff in fester, flüssiger oder gelöster Form. Hinsichtlich der kolloidosmotisch wirksamen Substanz und den Arzneiwirkstoffen wird auf die obigen Ausführungen verwiesen. Die beiden Komponenten werden vor der Applikation (Injektion, Infusion) miteinander gemischt und mit Hilfe eines Perfusors und/oder einer Infusionsmaschine, die ebenfalls unabhängig voneinander in dem Kit enthalten sein können, verabreicht. Der Perfusor bzw. die Infusionsmaschine kann durch einen Prozessor gesteuert werden, der/die von einem Meßgerät oder Eingabegerät Signale empfängt. Hinsichtlich der Eigenschaften und der übrigen Bestandteile, die in der wässrigen injizierbaren Lösung enthalten sein können, wird auf die obigen Ausführungen verwiesen.

In einer weiteren besonderen Ausgestaltung betrifft die Erfindung eine injizierbare wässrige Arzneimittellösung umfassend wenigstens einen arzneilich wirksamen Bestandteil, der aus der oben beschriebenen Gruppe ausgewählt ist, und eine kolloidosmotisch wirksame Substanz, die ausgewählt ist aus der oben beschriebenen Gruppe, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, modifizierten Polysaccharide und Gelatine. Die Polysaccharide und modifizierten Polysaccharide sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Stärke und modifizierter Stärke. Besonders bevorzugt ist jedoch die Verwendung der oben näher beschriebenen Hydroxyethylstärke in der oben im einzelnen beschriebenen Art und Weise.

In Form ihres Fertigarzneimittels sind die oben beschriebenen injizierbaren wässrigen Arzneimittellösungen dazu geeignet, Arzneimittel zu injizieren, die, in anderer Form injiziert, zu Gewebeschädigungen und/oder Schmerzen führen würden.

Die Herstellung der injizierbaren wässrigen Arzneimittellösung kann nach bekannten Methoden des Standes der Technik erfolgen, insbesondere durch Mischen der Einzelkomponenten unter Bildung der Lösung. Zur Herstellung des Kits werden die Einzelkomponenten in geeignete Behältnisse gefüllt, verschlossen und getrennt voneinander in Form des Kits bis zur Anwendung zur Verfügung gestellt. Gemäß der Erfindung können Arzneimittelwirkstoffe schnell und in hohen Konzentrationen injiziert werden, wobei die Gefäßschädigungen, insbesondere lokale Gefäßschädigungen am Injektionsort vermindert sind, in der Regel sogar ganz unterbleiben. Bedingt durch die Reduktion der Irritationen des perivaskulären Bindegewebes treten kaum oder keine Schmerzen an der Injektionsstelle auf.

Besonders vorteilhaft ist die Möglichkeit zur Verabreichung kleiner Boli, insbesondere von Injektionsboli von bis zu 20 ml, vorzugsweise bis zu 10 ml, besonders bevorzugt bis zu 5 ml oder Infusionsboli von bis zu 100 ml, vorzugsweise bis zu 50 ml.

15

20

10

5

Beispiel

20 mg Etomidat wurden in einer 10 Gew.-%igen wässrigen Lösung von Hydroxyethylstärke (DS < 0,4; mittleres Molekulargewicht < 70.000) in Gegenwart von 100 mmol/l Anionenanteil und 100 mmol/l Kationenanteil gelöst und intravenös rasch injiziert. Die Injektion verlief schmerzfrei.

10

15

20

25

Patentansprüche:

- 1. Verwendung von kolloidosmotisch wirksamen Substanzen zur Herstellung einer injizierbaren wässrigen Lösung wenigstens eines arzneilich wirksamen Bestandteils zu seiner schmerzfreien Einbringung in Gefäße des menschlichen und tierischen Körpers.
- 2. Verwendung von kolloidosmotisch wirksamen Substanzen zur Herstellung einer injizierbaren wässrigen Lösung wenigstens eines arzneilich wirksamen Bestandteils zu seiner gewebeschonenden Einbringung in Gefäße des menschlichen und tierischen Körpers.
- 3. Verwendung von kolloidosmotisch wirksamen Substanzen zur Herstellung einer injizierbaren wässrigen Lösung wenigstens eines arzneilich wirksamen Bestandteils zur Verminderung der Diffusion des arzneilich wirksamen Bestandteils durch die Wände von Injektionsgefäßen des menschlichen und tierischen Körpers.
- Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass als kolloidosmotisch wirksame Substanz Kolloide bildende Makromoleküle eingesetzt werden.
 - 5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Makromolekül ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, modifizierten Polysacchariden, Peptiden und modifizierten Peptiden und Albuminen.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulose, Stärke und Dextran.

- 7. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das modifi-30 zierte Polysaccharid Hydroxyethylstärke [Poly(O-Hydroxyethyl)stärke] ist.
 - 8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 aufweist.

- 9. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.
- 10. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxye thylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 70.000 aufweist.
 - 11. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 und ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

- 12. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweist.
- 13. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran15 ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweist.
 - 14. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Polypeptid Gelatine eingesetzt wird.
- 20 15. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als modifiziertes Polypeptid Oxypolygelatine oder Gelatinesuccinat eingesetzt werden.
 - 16. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweisen.
 - 17. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweisen.

30

25

18. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Albumine ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus menschlichem Albumin, Spaltprodukten des Albumins und rekombinantem menschlichem Serum-Albumin.

- 19. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotisch wirksame Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 1333 Pa (10 mmHg) aufweisen.
- 5 20. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotische Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 3733 Pa (28 mmHg) aufweisen.
- Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekenn zeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 2 bis 25 Gew.-% beträgt.
- Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz in der Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung 3 bis 15 Gew.-% beträgt.
 - 23. Verwendung nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l aufweist.

25

30

- 24. Verwendung nach irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung einen zusätzlichen Kationenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l und einen Antionenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l aufweist.
- 25. Verwendung nach Anspruch 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil der Kationen- und/oder Anionenkonzentration durch einen Zucker oder ein natürliches oder synthetisches Polyol ersetzt ist.
- 26. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung eine Osmolarität zwischen 250 und 400 mOsmol/l aufweist.

- 27. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der arzneilich wirksame Bestandteil in einem Anteil von 0,5 bis 25 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, vorliegt.
- Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der arzneilich 5 28. wirksame Bestandteil ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Abmagerungsmittel/Appetitzügler, Acidosetherapeutika, Aminosäuren und modifizierte Aminosäuren, Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva 10 (Nootropika), Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika (Antifibrinolytika und andere Hämostatika), Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel. Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Balneotherapeutika Mittel zur Wärmetherapie, Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika, Cho-15 lagoga und Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (intern), Dermatika (intern), Diätetika/Ernährungstherapeutika, Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, 20 Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel (Proktologika), Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Hpophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Immuntherapeutika und Zytokine, Infusions- und Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen, Kardiaka, Karies-, Parodontosemittel und andere Dentalpräparate, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Mus-25 kelrelaxantia. Narkosemittel. Nebenschildddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren/Osteoporosemittel, Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel, Neurotransmitter und modifizierte Neurotransmitter, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale 30 Störungen, Psychopharmaka, Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sera, Immunglobuline und Impfstoffe, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika und Metastasenhemmer.

- 29. Verfahren zur schmerzfreien Injektion einer wässrigen Lösung umfassend wenigstens einen arzneilich wirksamen Bestandteil wie in Anspruch 28 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Injektionslösung eine kolloidwirksame Substanz, wie in irgendeinem der Ansprüche 4 bis 26 definiert, enthält.
- 30. Verfahren zur gewebsschonenden Injektion einer wässrigen Lösung umfassend wenigstens einen arzneilich wirksamen Bestandteil wie in Anspruch 28 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Injektionslösung eine kolloidwirksame Substanz, wie in irgendeinem der Ansprüche 4 bis 26 definiert, enthält.
- 31. Kit umfassend getrennt voneinander (a) in wässriger Lösung eine kolloidosmotisch wirksame Substanz und (b) einen Arzneiwirkstoff.
- 15 32. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneiwirkstoff in fester, flüssiger oder gelöster Form vorliegt.
 - 33. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass als kolloidosmotisch wirksame Substanz Kolloide bildende Makromoleküle eingesetzt werden.

5

10

- 34. Kit gemäß Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass das Makromolekül ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden, modifizierten Polysacchariden, Polypeptiden und modifizierten Polypeptiden und Albuminen.
- 25 35. Kit gemäß Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulose, Stärke und Dextran.
 - 36. Kit gemäß Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass das modifizierte Polysaccharid Hydroxyethylstärke [Poly(O-Hydroxyethyl)stärke] ist.

30

37. Kit gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 aufweist.

- 38. Kit gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.
- 39. Kit gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstär5 ke ein mittleres Molekulargewicht von unter 70.000 aufweist.
 - 40. Kit gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0.4 und ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.

- 41. Kit gemäß Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweist.
- 42. Kit gemäß Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweist.
 - 43. Kit gemäß Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass als Polypeptid Gelatine eingesetzt wird.
- 20 44. Kit gemäß Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass als modifiziertes Polypeptid Oxypolygelatine oder Gelatinesuccinat eingesetzt werden.
 - 45. Kit gemäß Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweisen.
 - 46. Kit gemäß Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweisen.

30

25

47. Kit gemäß Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass die Albumine ausgewählt sind aus Gruppe bestehend aus menschlichem Albumin, Spaltprodukten des Albumins und rekombinantem menschlichen Serum-Albumin.

20

- 48. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotisch wirksame Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 1333 Pa (10 mmHg) aufweisen.
- 5 49. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotische Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 3733 Pa (28 mmHg) aufweisen.
- 50. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 2 bis 25 Gew.-% beträgt.
 - 51. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 3 bis 15 Gew.-% beträgt.
 - 52. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 170 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 170 mmol/l aufweist.
 - 53. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 150 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 150 mmol/l aufweist.
- 25 54. Kit gemäß einem der Ansprüche 52 oder 53, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil der Kationen- und/oder Anionenkonzentration durch ein natürliches oder synthetisches Polyol ersetzt ist.
- 55. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige Lösung eine Osmolarität zwischen 250 und 400 mOsmol/l aufweist.
 - 56. Kit gemäß Anspruch 31, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneiwirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Abmagerungsmittel/Appetitzügler, Acidosetherapeutika, Aminosäuren und modifizierte Aminosäuren, Analep-

tika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika, Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva (Nootropika), Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika (Antifibrinolytika und andere Hämostatika), Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel, Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Balneotherapeutika und Mittel zur Wärmetherapie, Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika, Cholagoga und Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (intern), Dermatika (intern),

5

- Diätetika/Ernährungstherapeutika, Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel (Proktologika), Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre
- Hemmstoffe, Immuntherapeutika und Zytokine, Infusions- und Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen, Kardiaka, Karies-, Parodontosemittel und andere Dentalpräparate, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Mineralstof-

fpräparate, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Nebenschildddrüsenhor-

- 20 mone/Calciumstoffwechselregulatoren/Osteoporosemittel, Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel, Neurotransmitter und modifizierte Neurotransmitter, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale Störungen, Psychopharmaka, Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sera, Immunglobuline und Impfstoffe, Sexualhormone und ihre
- Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika und Metastasenhemmer.
- 57. Kit gemäß irgendeinem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekenn-30 zeichnet, dass das Kit zusätzlich einen Perfusor und/oder eine Infusionsmaschine enthält.
 - 58. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung umfassend wenigstens einen arzneilich wirksamen Bestandteil und eine kolloidosmotisch wirksame Substanz, die aus-

30

gewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polysacchariden oder modifizierten Polysacchariden, Polypeptiden, modifizierten Polypeptiden und Albuminen.

- 59. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch ge kennzeichnet, dass das Polysaccharid ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cellulose, Stärke und Dextran.
- 60. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass das modifizierte Polysaccharid Hydroxyethylstärke [Poly(O-Hydroxyethyl)stärke] ist.
 - 61. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 aufweist.
 - 62. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.
- 20 63. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke ein mittleres Molekulargewicht von unter 70.000 aufweist.
- 64. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch ge-25 kennzeichnet, dass die Hydroxyethylstärke einen Substitutionsgrad DS < 0,4 und ein mittleres Molekulargewicht von unter 300.000 aufweist.
 - 65. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 40.000 aufweist.
 - 66. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass das Dextran ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweist.

15

30

- 67. Verwendung nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass als Polypeptid Gelatine eingesetzt wird.
- 5 68. Verwendung nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass als modifiziertes Polypeptid Oxypolygelatine oder Gelatinesuccinat eingesetzt werden.
 - 69. Verwendung nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 30.000 aufweisen.
 - 70. Verwendung nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, dass die Oxypolygelatine und das Gelatinesuccinat ein mittleres Molekulargewicht von unter 15.000 aufweisen.
- 71. Verwendung nach Anspruch 67, dadurch gekennzeichnet, dass die Albumine ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus menschlichem Albumin, Spaltprodukten des Albumins oder rekombinantem menschlichen Serum-Albumin.
- 20 72. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotisch wirksame Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 1333 Pa (10 mmHg) aufweisen.
- 73. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidosmotische Substanz in wässriger Lösung einen kolloidosmotischen Druck von > 3733 Pa (28 mmHg) aufweist.
 - 74. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 59, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, 2 bis 25 Gew.-% beträgt.
 - 75. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil der kolloidosmotisch wirksamen Substanz, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung 3 bis 15 Gew.- % beträgt.

10

15

- 76. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l und einen Anionenanteil zwischen 100 - 170 mmol/l aufweist.
- 77. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung zusätzlich einen Kationenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l und einen Antionenanteil zwischen 100 - 150 mmol/l aufweist.
- 78. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass ein Anteil der Kationen- und/oder Anionenkonzentration durch ein natürliches oder synthetisches Polyol ersetzt ist.
- 79. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass die injizierbare wässrige Lösung eine Osmolarität zwischen 250 und 400 mOsmol/l aufweist.
- 20 80. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass der arzneilich wirksame Bestandteil in einem Anteil von 0,5 bis 25 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der injizierbaren wässrigen Lösung, vorliegt.
- 81. Injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, dass der arzneilich wirksame Bestandteil ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Abmagerungsmittel/Appetitzügler, Acidosetherapeutika, Aminosäuren und modifizierte Aminosäuren, Analeptika/Antihypoxämika, Analgetika/Antirheumatika, Anthelminthika, Antiallergika, Antianämika, Antiarrhythmika,
 30 Antibiotika/Antiinfektiva, Antidementiva (Nootropika), Antidiabetika, Antidota, Antiemetika/Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihämorrhagika (Antifibrinolytika und andere Hämostatika), Antihypertonika, Antihypoglykämika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiparasitäre Mittel, Antiphlogistika, Antitussiva/Expektorantia, Arteriosklerosemittel, Balneotherapeutika und Mittel zur Wärmetherapie, Betarezep-

toren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, Broncholytika/Antiasthmatika, Cholagoga und Gallenwegstherapeutika, Cholinergika, Corticoide (intern), Dermatika (intern), Diätetika/Ernährungstherapeutika, Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung, Diuretika, Durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportprote-5 ine, Fibrinolytika, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Gynäkologika, Hämorrhoidenmittel (Proktologika), Hepatika, Hypnotika/Sedativa, Hpophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Immuntherapeutika und Zytokine, Infusions- und Standardinjektionslösungen, Organperfusionslösungen, 10 Kardiaka, Karies-, Parodontosemittel und andere Dentalpräparate, Koronarmittel, Laxantia, Lipidsenker, Neuraltherapeutika, Magen-Darm-Mittel, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Nebenschildddrüsenhormone/Calciumstoff-wechselregulatoren/Osteoporosemittel, Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel, Neurotransmitter und modifizierte Neurotransmitter, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel und andere Mittel gegen extrapyramidale 15 Störungen, Psychopharmaka, Sinusitismittel, Roborantia/Tonika, Schilddrüsentherapeutika, Sera, Immunglobuline und Impfstoffe, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tuberkulosemittel, Umstimmungsmittel, Urologika, Venentherapeutika, Vitamine, Wundbehandlungs-20 mittel, Zytostatika und Metastasenhemmer.

82. Injizierbares Fertigarzneimittel umfassend die injizierbare wässrige Arzneimittellösung gemäß irgendeinem der Ansprüche 58 bis 81.